

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-004925

(43)Date of publication of application : 14.01.1993

(51)Int.Cl.

A61K 31/59
A61K 9/48
A61K 31/355
A61K 47/10
A61K 47/22

(21)Application number : 03-254086

(71)Applicant : TEIKOKU CHEM IND CORP LTD

(22)Date of filing : 27.06.1991

(72)Inventor : YASUDA TADAHIKO
SHINODA MASAMITSU

(54) SOFT CAPSULE PREPARATION OF ALPHA CALCIDIOL

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a soft capsule preparation improved in the storage stability of alpha calcidiol in an extremely good state.

CONSTITUTION: An alpha calcidiol soft capsule preparation comprises alpha calcidiol and a medium chain aliphatic triglyceride solution received in a gelatin shell containing titanium oxide and glycerol, the medium chain aliphatic triglyceride solution containing dibutylhydroxytoluene and dl- α -tocopherol in a weight ratio of 1:1 in a total weight of at least 0.005 wt.%.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-4925

(43)公開日 平成5年(1993)1月14日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/59		7252-4C		
9/48	F	7329-4C		
31/355		7475-4C		
47/10	J	7329-4C		
47/22	J	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 4 頁)

(21)出願番号	特願平3-254086	(71)出願人	000215796 帝国化学産業株式会社 大阪府大阪市西区北堀江 1 丁目 1 番18号
(22)出願日	平成3年(1991)6月27日	(72)発明者	安田 忠彦 兵庫県伊丹市千僧 5 丁目41番地 帝国化学 産業株式会社伊丹工場内
		(72)発明者	篠田 雅充 兵庫県伊丹市千僧 5 丁目41番地 帝国化学 産業株式会社伊丹工場内
		(74)代理人	弁理士 伊藤 武雄

(54)【発明の名称】 アルファカルシドール軟カプセル製剤

(57)【要約】

【構成】 アルファカルシドール、ジブチルヒドロキシトルエンおよびd 1- α -トコフェロールを含む中鎖脂肪酸トリグリセリド溶液で、ジブチルヒドロキシトルエンとd 1- α -トコフェロールが1:1の重量比で前記トリグリセリド溶液中に総重量で少なくとも0.005%含まれるものを、酸化チタン、グリセリンを含んだゼラチン殻に収納してなるアルファカルシドール軟カプセル製剤。

【効果】 本発明のアルファカルシドール軟カプセル製剤は、アルファカルシドールの保存安定性が極めて良好である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アルファカルシドール及び重量比が1：1となるジブチルヒドロキシトルエンとd1- α -トコフェロールを総重量で少なくとも0.005%含む中鎖脂肪酸トリグリセリド溶液を、酸化チタン、グリセリンを含んだゼラチン殻に収納して成るアルファカルシドール軟カプセル製剤。

【請求項2】 アルファカルシドールをd1- α -トコフェロールに溶解し、次いで該溶液を、ジブチルヒドロキシトルエンを含む中鎖脂肪酸トリグリセリドと混合し、アルファカルシドール及び重量比が1：1となるジブチルヒドロキシトルエンとd1- α -トコフェロールを総重量で少なくとも0.005%含む中鎖脂肪酸トリグリセリド溶液を調整することを特徴とする当該溶液の調整方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、アルファカルシドールの保存安定性を良くすることに適したアルファカルシドール軟カプセル製剤に係るものである。

【0002】

【従来の技術】アルファカルシドールはビタミンD₃の同族化合物としてカルシウムの代謝に関与する化合物であって、ビタミンD₃よりも生理活性が強く、医療に使用されているものであるが、光、酸素の影響を受けて、変化し易いことと、油性性であること、更には μ gという極めて少ない使用量で効果を発揮するものであるため、製剤化に種々の工夫がなされている。

【0003】例えば、溶存酸素をとり除いた油性基剤や、還元性物質を添加し油性基剤を使用するなどのほか、光による影響をなくするために、特定波長の光を吸収する光吸収剤を含有する殻を使ってカプセル化するなどの方法がとられている。ここにおいて使用されている油性基剤は、天然由来の所謂植物油であるため、水素添加して飽和度を上げているものの、含まれている不飽和脂肪酸部分を完全に飽和化することは困難である、例えばヨウ素価によって、成分たる脂肪酸の不飽和度を判断するのであるが、精製を高めてある分画ココナツ油で、その指標が5である。

【0004】このように不飽和成分を除いたり、還元性物質の添加をしたりして主成分であるアルファカルシドールの安定化を計っているものである。不飽和度の除去も、植物油を使用する限りは完全性を期待することはできない。

【0005】このようなことから製剤品の貯蔵安定性を一層良くするために各種工夫が行われている実状にある。しかし、還元性物質の添加は、物の性質上多用することは好ましくなく最小限に止めておくことが望まれる。又、光吸収のために使用されるタール色素は、生体

2

の外観を好ましくない着色のため見劣りさせることになる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、アルファカルシドールを長期間にわたって変化することから守り、貯蔵安定性にすぐれたアルファカルシドールの軟カプセル製剤を提供する。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明によって提供される貯蔵安定性にすぐれたアルファカルシドールの軟カプセルは、次のようにして造られる。

【0008】即ち、アルファカルシドールは油性性であるので担体には脂肪酸トリグリセリドを用いるが、担体として使用される脂肪酸グリセリンエステルは、不飽和脂肪酸を含んでいないものを選択するのが良い。不飽和度の指標であるヨウ素価は1以下のものであって、この条件を満たすものとしては化学的に製造されている局外規中鎖脂肪酸トリグリセリド（以下単に中鎖脂肪酸トリグリセリドという）があげられる。

20 【0009】アルファカルシドールは分子内に水酸基、二重結合をもっているため、酸化をうけ易いので抗酸化剤を使用することが得策であるが、本発明者らは種々検討の結果、ジブチルヒドロキシトルエン（BHTと略記する）とd1- α -トコフェロールとを重量比1：1の割合で使用することが効果的であることを見出した。

30 【0010】最適な担体として選ばれた中鎖脂肪酸トリグリセリドにアルファカルシドール及びBHTとd1- α -トコフェロールとが重量比で1：1の割合であって、総重量で少なくとも0.005%含有されているように調整する。

【0011】BHTやd1- α -トコフェロールの抗酸化性物質は、アルファカルシドール貯蔵安定性を高めるうえで極めて有効であるけれども、多用することは、代謝に影響を及ぼす場合もある（例えば、トコフェロール100mg/day \times 19weeks投与で、ラットのリン代謝を抗進したとの報告がある）ので好ましくない。本発明では、多くても両者合わせて、0.03%を限度とするのが良い。

40 【0012】本発明において、カプセルに収容するための薬液の調製手順は、まず、アルファカルシドールをd1- α -トコフェロールに溶かし、これに少量の中鎖脂肪酸トリグリセリドを加え、然るのち大量の中鎖脂肪酸トリグリセリドと混合し均一溶液とする。

【0013】かくて、調製したアルファカルシドールの中鎖脂肪酸トリグリセリド溶液は酸化チタン、グリセリンを含むゼラチンカプセル殻内に収納される。ゼラチン殻は酸化チタン、グリセリンおよびゼラチンから造られるところ、酸化チタンは0.2 \sim 0.5 μ mの粒子径を中心とした粒度分布のものをゼラチンに対し1.5 \sim 35%添加され、グリセリンがゼラチンに対して20 \sim 2

5%加えられたものが使用される。

【0014】かくて、本発明によって提供されるアルファカルシドール軟カプセル製剤は、貯蔵安定性にすぐれていることが明らかとなった。

【0015】以下実施例を示して本発明の効果を具体的に記述する。

【0016】

【実施例】

例1

アルファカルシドール、d1- α -トコフェロール、BHTを表1処方欄記載の含量となるように処方し、d1- α -トコフェロールが含まれているものについては、まず、アルファカルシドールをd1- α -トコフェロールに溶かし、これを中鎖脂肪酸トリグリセリドあるいは、BTHを含む中鎖脂肪酸トリグリセリドと混合した。これ以外の処方にあつては、アルファカルシドールを適量の中鎖脂肪酸トリグリセリドを使って、あるいはBHTを含む中鎖脂肪酸トリグリセリドの適当量を使って、所定含量となるように調整した。調製液の総量は各処方につき1000gとした。

【0017】かくして、調製された薬液を、酸化チタン*

アルファカルシドール ($C_{27}H_{44}O_2$) の量 (μg)

$$= \text{アルファカルシドール標準品の量} (\mu g) \times \frac{Q_t \times 1}{Q_s \times 5}$$

内標準溶液 カルバミン酸クロルフェネシン0.01gにジクロルメタン・メタノール混液(50:1)を加えて溶かし、100mlとする。

操作条件

検出器: 紫外線吸光光度計(測定波長: 265nm)

カラム: 内径約4mm、長さ約25cmのステンレス管に5 μ mのシリカゲルを充てんする。

カラム温度: 50℃付近の一定温度

移動相: ジクロルメタン・メタノール混液(50:1)

流量: アルファカルシドールの保持時間が約10分になるように調整する。

カラムの選定: 標準溶液100 μ lにつき、上記の条件で操作するとき、アルファカルシドール、内標準物質の順に溶出し、その分離度が2.0以上のものを用いる。

*を遮光剤として含有せるゼラチン膜で被覆し、アルファカルシドール軟カプセルとした。1カプセル中の薬液含量は100mgとした。貯蔵安定性は、軟カプセルを室温に開放状態で放置(温度3~30℃、相対湿度26~70%)したものについて、主薬アルファカルシドールの含量を測定し、製造直後の軟カプセルのそれと比較した。測定方法は以下の通りである。主薬の量が20 μ gに対応する数のカプセルをとり、内容物をとり出し、内容物の量を精秤する。内標準溶液4mlを正確に加えた後、ジクロルメタン・メタノール混液(50:1)を加えて正確に20mlとし、標準溶液とする。別にアルファカルシドール標準品約0.1mgを精密に量り、ジクロルメタン・メタノール混液(50:1)に溶かし、正確に20mlとする。この液4mlを正確に量り、内標準溶液4mlを正確に加えた後、ジクロルメタン・メタノール混液(50:1)を加えて正確に20mlとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液100 μ lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するアルファカルシドールのピーク面積の比 Q_t 及び Q_s を求める。

標準品及び試薬・試液

(1) 標準品

アルファカルシドール標準品

30 製剤の原料として合格したアルファカルシドールで、定量するとき、アルファカルシドール($C_{27}H_{44}O_2$)99.9%以上のもの。

(2) 試薬・試液

カルバミン酸クロルフェネシン

局外規カルバミン酸クロルフェネシン($C_{10}H_{12}ClNO_2$)に適合するもの。

各処方の主薬アルファカルシドール含量変化は表1測定結果欄記載のとおりであった。測定結果につき、製造直後のものの測定値を100として、引き直して表示した。

40

表 1

	処 方			測定結果	
	7N77添加剤	BHT *	dl- α -トコフェロール *	製造直後	6ヶ月
1	10 μ g/g	0	0	100	90
2	"	0.0015	0.0015	100	93
3	"	0.0025	0.0025	100	96
4	"	0.005	0.005	100	97
5	"	0.01	0	100	93
6	"	0	0.1	100	95
7	"	0.01	0.01	100	98
8	"	0.015	0.015	100	98
9	5 μ g/g	0	0	100	89
10	"	0.0025	0.0025	100	96
11	"	0.005	0	100	93
12	"	0	0.005	100	96
13	"	0.005	0.005	100	99
14	"	0.01	0.01	100	98